

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 163 924 B1**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag der Patentschrift: **18.12.91**

(51) Int. Cl.⁵: **A61K 31/355, A61K 9/06**

(21) Anmeldenummer: **85105171.4**

(22) Anmeldetag: **27.04.85**

Die Akte enthält technische Angaben, die nach dem Eingang der Anmeldung eingereicht wurden und die nicht in dieser Patentschrift enthalten sind.

(54) **Vitaminhaltiges Mittel zur Behandlung und zum Schutz der Schleimhäute sowie Verwendung von Vitamin E zur Herstellung des Mittels.**

(30) Priorität: **02.05.84 DE 3416209**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
11.12.85 Patentblatt 85/50

(45) Bekanntmachung des Hinweises auf die
Patenterteilung:
18.12.91 Patentblatt 91/51

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(56) Entgegenhaltungen:
EP-A- 0 151 987 EP-A- 0 151 989
EP-A- 0 152 106 EP-A- 0 158 090
WO-A-84/01899 FR-A- 2 420 973
GB-A- 1 453 239

(73) Patentinhaber: **Ismail, Roshdy, Dr.**
Siebengebirgs-Apotheke Siebengebirgsallee
2
W-5000 Köln 41 (Klettenberg)(DE)

(72) Erfinder: **Ismail, Roshdy, Dr.**
Siebengebirgs-Apotheke Siebengebirgsallee
2
W-5000 Köln 41 (Klettenberg)(DE)

(74) Vertreter: **Werner, Hans-Karsten, Dr. et al**
Deichmannhaus am Hauptbahnhof
W-5000 Köln 1(DE)

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

Beschreibung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von Vitamin E in Kombination mit einem oder mehreren durchblutungsfördernden Mitteln und/oder Vitamin A als Arzneimittel.

5 Vitamin E ist bekannt als Antioxidans und Schutzvitamin für Phosphorlipide der Zellmembran. Es hält die Permeabilität und Stabilität der Zellmembran aufrecht; Lucy, Ann. N.Y. Academy of Science 203 1972, S. 4. Es ist weiterhin bekannt, daß Vitamin E eine membranabdichtende Wirkung besitzt; F. Mittelbach und G. Bodechtel, Münchner Medizinische Wochenschrift 110 (1968) 36: 1988-1993. Bei Erythrocyten, den einfachsten Zellen des menschlichen Körpers wurde festgestellt, daß Vitamin E eine Schutzwirkung für die
10 Zellmembran darstellt. In Tierversuchen und beim Menschen wurde bewiesen, daß Anämie das erste Anzeichen von Vitamin-E-Mangel ist. Bei Gabe von hohen Vitamin-E-Dosen normalisiert sich die Hämolyse der Erythrocyten; vgl. William J. Darbey Vitamin Horm, 26 (50) S. 685-704 (1968) und Phelps DL Pediatrics 63 (6) S. 933-935 (1979). Aus diesen Literaturstellen geht hervor, daß bei oraler Verabreichung von 200 bis 800 mg Vitamin E an Patienten für einen Zeitraum von 1 bis 4 Tagen, deren Hämolyse der Erythrocyten
15 significant verbessert wird im Vergleich zu Patienten mit Vitamin-E-Mangel.

Vitamin E ist weiterhin verwendet worden zur Behandlung der Sichelzellenanämie in einem Zeitraum von 6 bis 35 Wochen; vgl. Natt CL. Am. J. clin. 33, S. 968-971 (1980); Natt CL. Am. J. clin. nutr. 32, S. 1359-1362 (1979); Gawlik G.M. Fed. Proc. 35 (3), S. 252 (1976) und Gorash L. Bieri J.G. et al univ. Conn. Farmington, GT.

20 Weiterhin ist bekannt, daß 750 mg Vitamin E täglich in einem Zeitraum von 3 bis 6 Monaten erfolgreich bei Thalassämie-Patienten eingesetzt wurden, wobei eine Normalisierung der Hämolyse der Erythrocyten beobachtet wurde; vgl. Kahane I. ISR. J. med. 12 (1), S. 11-15 (1976).

Erfolgreich eingesetzt wurde Vitamin E weiterhin bei Patienten mit akuter Hepatitis und alkoholischer Hepatitis, die einen Mangel an Vitamin E im Serum haben; vgl. Yoshiakawa T. Takemura S. Kato H. et al.
25 Japan J. Gastroent, 74/7, S. 732-739 (1977). Schließlich wurde Vitamin E bei Patienten mit Eisenmangelanämie eingesetzt und bewirkte während eines Zeitraumes von 4 bis 8 Wochen eine Verbesserung bzw. Normalisierung des Lipidmetabolismus im Knochenmark; vgl. Takoshi Itaga, Central Clinical Laboratory Nagasaki University of Medicine, Japan.

In den deutschen Patentanmeldungen P 34 20 738, P 34 05 928, P 34 05 239, P 34 07 025, P 34 08
30 260, P 34 16 162, P 34 32 881, P 34 05 240, P 34 02 930, P 34 07 024, P 34 07 026, P 34 15 250, P 34 27 193 wird ferner der Einsatz von Vitamin E zur Behandlung der Venen, des Analbereichs und von Rheumaerkrankungen vorgeschlagen.

Es ist weiterhin bekannt, daß Cholesterin in menschlicher und tierischer Haut durch Ultraviolett-Licht zu Cholesterin-alpha-oxyd, einen als Krebserreger bekannten Stoff, umgewandelt wird. Versuche mit Mäusen
35 haben gezeigt, daß bei Verabreichung von Vitamin E und C sowie zwei weiteren Antioxidantien sich kein Cholesterin-alpha-oxyd bildet (Pharm. Indu. 36, Nr. 3 (1974) Ansel, USA).

Gegenstand der deutschen Patentanmeldung P 35 07 791.3 sind Vitamin-E sowie Kombinationen von Vitamin E mit anderen Wirkstoffen, die sich als Mittel, insbesondere zur Behandlung von Ekzemen, Hautflechte, Hautentzündungen, Juckreiz, Allergien, Faltenbildungen, Pigmentierungen der Haut und Haar-
40 ausfall sowie Wunden, eignen. Darüberhinaus können diese Mittel als Schutz gegen ultraviolettes Licht und zur Förderung des Haarwuchses eingesetzt werden. Diese Mittel sind ferner als Hautschutzmittel bei Bestrahlungen, z.B. von Krebspatienten, geeignet.

Aus FR-A-2 420 973 ist ein Vitamin-E-haltiges Mittel bekannt, daß bei Erkrankungen der peripheren Gefäße, des Gehirns, des Hals-, Nasen-, Ohren-Bereichs und der Augen angewendet wird. Dieses Mittel
45 wird jedoch nur oral oder parenteral in Form von Tabletten, Kapseln und Injektionslösungen verabreicht. Weiterhin wird es in Form von Zäpfchen verabreicht.

Aus W 083/01898 ist eine pharmazeutische Wirkstoffkombination bekannt, die Vitamin A, Vitamin E, Mandelöl, Sesamöl und Olivenöl enthält. Der Nachteil einer derartigen Zusammensetzung liegt darin, daß Vitamin E schlecht von der Haut aufgenommen wird. Außerdem hat Vitamin E mit Sicherheit keine Wirkung,
50 da es lediglich in niedrigen Konzentrationen zugesetzt wird.

Vitamin E kann außerdem die Zellmembran vor Oxidationen schützen und die Permeabilität sowie Stabilität der Zellmembran aufrechterhalten (Luxy Annalen N.Y., Academy of Science 203, S. 4 (1972)). Darüberhinaus konnten membranabdichtende Eigenschaften des Vitamin E nachgewiesen werden (F.
Mittelbach und G. Bodechtel, Münchener Medizinische Wochenschrift 110 (1968), 36: 1988-1993).

55 Es ist weiterhin bekannt, daß Vitamin E als Antioxidans insbesondere für Vitamin A geeignet ist. Vitamin A seinerseits ist ein gutes Schutzmittel, um die Schleimhaut vor Verhornung zu schützen. Darüberhinaus kann es als Infektionsschutz dienen. Vitamin-A-Mangel verursacht unter anderem Nachtblindheit (Hemeralopie) sowie gesteigerte Blendempfindlichkeit des Auges. Infolgedessen wurden Vitamin-A-haltige

Mittel zur Behandlung der Augen entwickelt. Der Nachteil dieser Medikamente ist, daß Vitamin A schnell oxidiert wird und dadurch seine Wirkung herabgesetzt wird.

Aus der neueren Literatur geht hervor, daß die beiden Vitamine A und E in Wechselwirkung zueinander treten. In B. Helwig, Moderne Arzneimittel, 5. Auflage S. 1446 bis 1447 (1980) ist ausgeführt, daß der Wirkungsmechanismus des Vitamin E nur zum Teil geklärt ist. Insbesondere greift danach Vitamin E in den Umsatz und die Biosynthese von Kohlenhydraten, Eiweißkörpern, Kreatin und Nukleinsäuren ein. Die Beschleunigung der Gewebereinigung bzw. -entgiftung durch hohe Vitamin-E-Dosen wurde ebenfalls beobachtet. Bestimmte Vitamin-E-Konzentrationen und Kombinationen von Vitamin E mit anderen Wirkstoffen wurden jedoch nicht untersucht.

Neben dem Schutz vor Oxidation des Vitamin A weisen Kombinationen der Vitamine A und E die weiteren Vorteile auf, daß Vitamin A in Gegenwart von Vitamin E besser gespeichert wird und der Vitamin-A-Serumspiegel in Gegenwart von Vitamin E normalisiert wird. Tiere mit Vitamin-E-Mangel haben einen niedrigen Serumspiegel an Vitamin A, der auch bei Zugabe von hohen Vitamin-A-Dosen niedrig bleibt. Nach der Zugabe von Vitamin E normalisiert sich der Serumspiegel an Vitamin A jedoch wieder (vgl. hierzu Vitamin E as a useful therapeutic agent, Ayres S. Jr., Mihan R., J. Am. Acad. Dermatol. 7, (4) 521-5, (1982); Ayres S. Jr., Phrynoderma: Suggested Vitamin A and E Therapy (letter), Int. J. Dermatol. 22, (9) 548-9, (1983); Ayres S. Jr., Mihan R., Synergism of Vitamin A and E in acne vulgaris (letter), Int. J. Dermatol. 20, (9) 616, (1981); Ayres S. Jr., Darriers Disease: Update on an effective new therapy (letter), Arch. Dermatol., 119 (9) 710 (1983); Ayres S. Jr., Pittyriasis rubra pilaris controlled by synergism of Vitamin A and E (letter), J. Am. Acad. Dermatol. 5, (3) 350-1 (1981); Ames Sr., Factors affecting absorption, transport and storage of Vitamin A Am. J. Clin. Nutr. 22, 934 (1969).

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es nunmehr, eine Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur äußerlichen Behandlung der Schleimhäute der Augen sowie der Nase und des Hals- und Rachenraumes bei Allergien und Erkältungskrankheiten bereitzustellen.

Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, daß Vitamin E in Kombination mit einem oder mehreren durchblutungsfördernden Mitteln und/oder Vitamin A, gegebenenfalls mit einem oder mehreren Stoffen aus der Gruppe der Vitamine der B-Reihe, Vitamin C, Konservierungsstoffen, üblichen Träger- und Hilfsstoffen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur äußerlichen Behandlung der Schleimhäute der Augen, der Nase und des Rachenraumes bei Allergien und Erkältungskrankheiten verwendet wird.

Vitamin E wirkt in dieser neuen Kombination transdermal und dringt durch das Auge in das Augeninnere ein. Daher ist das Mittel geeignet zur Behandlung der inneren Teile des Auges. Hierzu zählen insbesondere die Linse, Netzhaut, Glaskörper, Cornea und Bindehaut. Die erfindungsgemäßen Kombinationen können ebenfalls zur Behandlung der Nasenschleimhaut, des Hals- und Rachenraumes verwendet werden. Hierbei weisen die neuen erfindungsgemäß verwendeten Mittel synergistische Eigenschaften auf.

Die erfindungsgemäß verwendeten Mittel können in Form von Creme, Gel, Salbe oder Tropfen verabreicht werden. Zur Behandlung der Nasenschleimhaut können die erfindungsgemäßen Kombinationen auch in Form von Spray verwendet werden. Diese dienen insbesondere der Behandlung von Heuschnupfen und anderen Allergien, Erkältungskrankheiten sowie Schnupfen. Hierbei wird eine Kombination aus Metazolinhydrochlorid, z.B. Oxymethazolinhydrochlorid und Xylometazolinhydrochlorid mit Vitamin E, bevorzugt. Durch den Zusatz von Vitamin E werden Nebenwirkungen dieser Stoffe vermindert. Geeignet sind diese erfindungsgemäßen Kombinationen auch zur Behandlung von Entzündungen des Mundes, des Halses, des Mittelohrs und des Rachenraumes sowie Entzündungen der Stimmbänder. Als Lösungsmittel sind Alkohole, z.B. Ethanol-, Isopropanol und Propandiol sowie deren Gemische geeignet. Äther, z.B. Dimethylisorbit, Hydroxypropylmethylcellulose oder deren Gemische kommen ebenfalls in Betracht. Ferner können Ester aliphatischer Säuren verwendet werden.

Prinzipiell können zur Herstellung von Salben die handelsüblichen Salbengrundlagen verwendet werden. Die erfindungsgemäß verwendeten Salben enthalten vorzugsweise als Grundlage:

70 bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 60 bis 40 Gew.-% Wasser,

30 bis 5 Gew.-%, vorzugsweise 25 bis 7 Gew.-% Cetiol^(R),

30 bis 2 Gew.-%, vorzugsweise 25 bis 2 Gew.-% Cetyl-Stearylalkohol oder andere aliphatische Alkohole.

Man kann anstelle von Cetyl-Stearylalkohol ganz oder teilweise auch andere emulgierende Alkohole verwenden, z.B. aliphatische Alkohole, Wollwachsalkohol, Diöle, Stearinol oder Monoglyceride mit aliphatischen Säuren verestert. Um die Salbe streichfähig zu machen, kann man Paraffin oder Vaseline zusetzen. Auch Cetiol^(R) kann durch andere Emulgatoren ganz oder teilweise ersetzt werden. Hier kommen beispielsweise Tween 20^(R) oder Tween 80^(R) in Frage. Eine besonders bevorzugte Kombination als Grundlage für die Vitamin-E-haltige Salben oder Cremes besteht aus:

30 bis 20 Gew.-% Cetyl-Stearylalkohol,

20 bis 10 Gew.-% Cetiol^(R),

60 bis 40 Gew.-% Wasser.

In die erfindungsgemäß verwendeten Salben wird ein Wasser/Flüssigkeits-Emulgatoreingearbeitet. Infolge des hydrophilen Charakters kommt es zu einer gleichmäßigen Verteilung und Haftung auf der Hornhaut des Auges (Cornea). Die Wasser/Flüssigkeits-Emulsionen werden bezüglich der Haftfestigkeit noch von den Flüssig/Wasser-Emulsionen übertroffen. Als Flüssigkeits/Wasser-Emulgatoren können unter anderem Lanette N^(R) und Cetiol^(R) verwendet werden. Flüssigkeits/Wasser-Creme wird für Augensalben mit besonderer Tiefenwirkung benötigt; denn sie ermöglichen das Eindringen von Vitamin E sowie der eventuell weiteren zugesetzten Arzneimittel durch die Hornhaut des Auges hindurch in das Augeninnere. Eine weiter verbesserte Arzneimittellabgabe mit guter Tiefenwirkung läßt sich bei zusätzlicher Verwendung üblicher Schleimhautsalben und Polyethylenglycolsalben erreichen.

Für die Herstellung der Salben ist es von Vorteil, aseptisch zu arbeiten, d.h. die Salbengrundlage, Arzneimittel, Arbeitsgeräte und andere verwendete Gefäße müssen sterilisiert werden. Darüberhinaus ist es ratsam, den erfindungsgemäßen Mitteln Konservierungsstoffe zuzusetzen. Hierfür kommen die üblicherweise für Augensalben und Augentropfen verwendeten Stoffe in Frage. Für die Konservierung hydrophiler Augensalben und hydrophiler Cremes können unter anderem die folgenden Stoffe verwendet werden:

Benzalkoniumchlorid 0,01 Gew.-%,
Trichlorisobutanol 0,5 Gew.-%,
Phenylquecksilbernitrat 0,002 bis 0,01 Gew.-%,
Phenylquecksilberborat 0,002 bis 0,01 Gew.-%,
Natrium-Ethylquecksilberthiosalicylat 0,01 bis 0,02 Gew.-%.

Für die Konservierung lipophiler Salben und lipophiler Cremes werden folgende Stoffe bevorzugt:
Trichlorisobutanol 0,5 Gew.-%,
Benzylalkohol 0,5 Gew.-% oder
Phenylethylalkohol 4 bis 5 Gew.-%.

Das Vitamin E kann in flüssiger oder fester Form, vorzugsweise in flüssiger Form vorliegen. Als Vitamin E wird vorzugsweise freies alpha-Tocopherol, z.B. D,L-alpha-Tocopherol oder D-alpha-Tocopherol, D-alpha-Tocopherol-Konzentrat, verwendet, da die antioxidative Wirkung dieser Vitamin-E-Formen wesentlich höher ist als die anderer Vitamin-E-Derivate oder Ester.

Als Vitamin A können Vitamin-A-Palmitat, Vitamin-A-Acetat, weitere Ester des Vitamin A sowie andere Vitamin-A-Derivate eingesetzt werden.

Als weitere Zusatzstoffe kommen Ascorbinsäure sowie die Vitamine der B-Reihe, z.B. Thiaminhydrochlorid, Riboflavin-5-Phosphorsäureester, Cyanocobalamin, in Betracht. Daneben können Arzneimittel, wie Berberin-Hydrochlorid, Naphazolin und dessen Salze zugesetzt werden. Weitere nützliche Zusatzstoffe sind Dexpanthenol, Calciumpantothenat, Natrium-D-Pantothenat, Digitalis, Aesculin, Natriumiodid, Rubidiumiodid, Calciumiodid sowie verschiedene Naturstoffe. Zu letzteren zählen Fenchelöl, Rosenöl und Melissenöl. Durch diese Stoffe lassen sich der Heilungsprozeß beschleunigen und die Eigenschaften der erfindungsgemäß verwendeten Kombination verbessern. Weiterhin können Durchblutungsmittel zugesetzt werden. Hier kommen vor allem Heparin Natrium und dessen Derivate sowie hautreizende Mittel in Frage, wie Menthol, Pfefferminzöl, Oleum eukalypti, Oleum calendulae, Latschenkiefernöl, Extr. Hypocastani, Tinct. camphorae, Arnicaextrakt, Oleum camomille und Alkohole.

Um die öllöslichen Vitamine E und A in 0,9% Natriumchloridlösung zu lösen, ist es von Vorteil, einen Lösungsvermittler zu verwenden. Bei erhöhtem Gehalt an Vitamin E und A muß auch entsprechend der Lösungsvermittlergehalt erhöht werden, damit die Stabilität der Lösung gewährleistet ist. Als Lösungsvermittler sind z.B. Hydroxypropylmethylcellulose und Methocel^(R) geeignet. Für die erfindungsgemäßen Tropfen können auch pflanzliche Öle Olum Olivarum, Öl Ricini, Lebertran sowie deren Derivate oder Gemische derselben verwendet werden. Für die Tropfen kommen ebenfalls die handelsüblichen Konservierungsstoffe in Frage. Für die Herstellung von Tropfen muß ebenfalls aseptisch gearbeitet werden.

In den nachfolgenden Beispielen werden die erfindungsgemäß verwendeten Mittel zur Behandlung und zum Schutz der Schleimhäute der Augen sowie der Nase, des Hals- und Rachenraumes näher erläutert:

Beispiel 1

Salbe aus:

EP 0 163 924 B1

5

D,L-alpha-Tocopherol	0,50 g
Retinol Palmitat	5.000 I.E.
Lanette N ^(R)	4,00 g
Paraffinsubliquidum	3,00 g
Cetiol ^(R)	2,00 g
Aqua dest.	20,00 g

10 Beispiel 2

Salbe aus:

15

Retinol Palmitat	100.000 I.E.
D-alpha-Tocopherol-Konzentrat	250 mg
Thiaminchloridhydrochlorid	5 g
Calcium pantothenat	75 mg
Cetiol ^(R)	2 g
Cetyl-Stearylalkohol	2 g
Aqua conservata	10,0 g

20

25 Beispiel 3

Salbe aus:

30

Ascorbinsäure	50 mg
D,L-alpha-Tocopherol	50 mg
Retinolacetat	2.500 I.E.
Cetyl-Stearylalkohol	3 g
Cetiol ^(R)	1 g
Aqua conservata	10,0 g

35

40 Beispiel 4

Salbe aus:

45

Retinolacetat	100.000 I.E.
D,L-alpha-Tocopherol	100 mg
Paraffinsubliquidum	3 g
Alkoholum Lanae	2 g
Vaselinum Album	10,0 g

50

Beispiel 5

Salbe aus:

55

EP 0 163 924 B1

D,L-alpha-Tocopherol	10 mg
Ergocalciferol-Retinol-Palmitat	500 I.E.
Ungt. Alkoholum Lanae	10,0 g

5

Beispiel 6

Salbe aus:

10

Dexpanthenol	500 mg
D-alpha-Tocopherol-Konzentrat	200 mg
Retinol Palmitat	5.000 I.E.
Paraffinsubliquidum	2 g
Alkoholum Lanae	3 g
Vaselinum Album	10,0 g

15

20

Beispiel 7

Tropfen aus:

25

Retinol Palmitat	10.000 I.E.
D-alpha-Tocopherol-Konzentrat	50 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	3 g
Konservierungsmittel:	
Benzalkoniumchlorid	0,1 mg
0,9% NaCl-Lösung	10,0 g

30

35

Beispiel 8

Tropfen aus:

40

Retinol Palmitat	100.000 I.E.
D,L-alpha-Tocopherol	150 mg
Cetalkoniumchlorid	0,1 mg
Pflanzliches öl	10,0 g

45

Beispiel 9

50

Tropfen aus:

55

5

Retinol Palmitat	10.000 I.E.
Berberin-HCl	2,5 mg
Tetryzolin-HCl	2,5 g
Hydroxypropylmethylcellulose	3 g
D-alpha-Tocopherol-Konzentrat	35 mg
0,9% NaCl-Lösung	10,0 g

10 **Beispiel 10**

Tropfen aus:

15

Retinolacetat	10.000 I.E.
Actinoquinolnatrium	50 mg
D,L-alpha-Tocopherol	25 mg
Naphazolinnitrat	0,75 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	3 g
0,9% NaCl-Lösung	10,0 g

20

25 **Beispiel 11**

Salbe aus:

30

D,L-alpha-Tocopherol-Konzentrat	0,35 g
Lanette N ^(R)	3,00 g
Paraffinsubliquidum	3,00 g
Cetiol ^(R)	1,00 g
Aqua dest.	20,00 g
Heparin Natrium	10.000 I.E.

35

Beispiel 12

40 Beispiel gemäß Beispiel 1
jedoch mit 13.000 I.E. Heparin Natrium

Beispiel 13

45 Beispiel gemäß Beispiel 2
jedoch mit 6.000 I.E. Heparin Natrium

Beispiel 14

50 Beispiel gemäß Beispiele 11, 12 und 13
jedoch mit D-alpha-Tocopherolacetat
anstelle von D-alpha-Tocopherol-Konzentrat

Beispiel 15

55

Beispiel gemäß Beispiel 7
jedoch mit 6.000 I.E. Heparin Natrium

Beispiel 16

5

D-alpha-Tocopherol-Konzentrat	35 mg
Retinol Palmitat	5.000 I.E.
Heparin Natrium	5.000 I.E.
Hydroxymethylcellulose	3,0 g
0,9% Natriumchlorid	10,0 g

10

Beispiel 17

15

D-alpha-Tocopherol-Konzentrat	100 mg
Hydroxypropylmethylcellulose (Methocel ^(R))	4 g
Phenylmercuriborat	0,2 mg
0,9% NaCl-Lösung	10,0 g
Heparin Natrium	6.500 I.E.

20

Beispiel 18

25

Beispiel gemäß Beispiel 17
jedoch D-alpha-Tocopherolacetat
anstelle des Konzentrats zu verwenden

Beispiel 19

30

Beispiel gemäß Beispiel 18
jedoch D,L-alpha-Tocopherolacetat
anstelle von D-alpha-Tocopherolacetat zu verwenden.

35

Patentansprüche

1. Verwendung von Vitamin E in Kombination mit einem oder mehreren durchblutungsfördernden Mitteln und/oder Vitamin A, gegebenenfalls einem oder mehreren Stoffen aus der Gruppe der Vitamine der B-Reihe, Vitamin C, Konservierungsstoffe, üblichen Träger- und Hilfsstoffen zur Herstellung eines Arzneimittels zur äußerlichen Behandlung der Schleimhäute der Augen, der Nase und des Hals- und Rachenraums bei Allergien und Erkältungskrankheiten.
2. Verwendung nach Anspruch 1 mit Vitamin E in flüssiger Form.
3. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 oder 2 mit Vitamin E in Form des freien alpha-Tocopherols.
4. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 mit Vitamin E in Kombination mit Heparin-Natrium als durchblutungsförderndes Mittel.
5. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, wobei zusätzlich ein oder mehrere Zusätze aus der Gruppe Berberin-Hydrochlorid, Naphazolin oder dessen Salze, Dexapanthenol, Calciumpantothenat, Na-D-Pantothenat, Digitalis, Aesculin, Natriumiodid, Rubidiumiodid, Fenchelöl, Rosenöl und Melissenöl eingesetzt werden.
6. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, wobei das Arzneimittel in Form von Creme, Gel, Salbe, Tropfen, Lösung oder Spray vorliegt.
7. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, wobei für Salben eine Grundlage

eingesetzt wird, die aus 70 bis 30 Gew.-% Wasser, 30 bis 5 Gew.-% Cetiol (Oleyloleat) und 30 bis 2 Gew.-% Cetylstearylalkohol besteht.

- 5 8. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, wobei für hydrophile Cremes oder Salben zur Konservierung zusätzlich 0,01 Gew.-% Benzalkoniumchlorid, 0,5 Gew.-% Trichlorisobutanol, 0,002 bis 0,01 Gew.-% Phenylquecksilbernitrat, 0,002 bis 0,01 Gew.-% Phenylquecksilberborat oder 0,01 bis 0,02 Gew.-% Natriumethylquecksilberthiosalicylat eingesetzt werden.
- 10 9. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, wobei für lipophile Cremes oder Salben zur Konservierung zusätzlich 0,5 Gew.-% Trichlorisobutanol, 0,5 Gew.-% Benzylalkohol oder 4 bis 5 Gew.-% Phenylethylalkohol eingesetzt werden.

Claims

- 15 1. The use of vitamin E in combination with one or more blood circulation-promoting agent(s) and/or vitamin A, optionally with one or more substances from the group of the vitamins of the B series, vitamin C, preservatives, conventional carriers and excipients for the preparation of a medicament for the external treatment of the mucous membranes of the eyes, of the nose and of the throat and pharynx region in cases of allergies and colds.
- 20 2. The use according to claim 1 of vitamin E in the liquid state.
3. The use according to anyone of claims 1 or 2 of vitamin E in the form of free alpha-tocopherol.
- 25 4. The use according to anyone or more of claims 1 to 3 of vitamin E in combination with heparin sodium as the blood circulation-promoting agent.
5. The use according to anyone or more of claims 1 to 4, wherein one or more additives are further employed, said additives having been selected from the group of berberine hydrochloride, naphazoline or the salts thereof, dexapanthanol, calcium pantothenate, sodium D-pantothenate, digitalis, aesculine,

30 sodium iodide, rubidium iodide, fennel oil, rose oil and melissa oil.
6. The use according to anyone or more of claims 1 to 5, wherein the medicament is in the form of a cream, a gel, an ointment, drops, a solution or a spray.
- 35 7. The use according to anyone or more of claims 1 to 6, wherein for an ointment a base is employed which consists of from 70 to 30% by weight of water, from 30 to 5% by weight of Cetiol (oleyl oleate), and from 30 to 2% by weight of cetyl-stearyl alcohol.
- 40 8. The use according to anyone or more of claims 1 to 7, wherein 0.01% by weight of benzalkonium chloride; 0.5% by weight of trichloroisobutanol; 0.002 to 0.01% by weight of phenylmercury nitrate; 0.002 to 0.01% by weight of phenylmercury borate or 0.01 to 0.02% by weight of sodium ethylmercury thiosalicylate are additionally employed for preserving a hydrophilic cream or ointment.
- 45 9. The use according to anyone or more of claims 1 to 8, wherein 0.5% by weight of trichloroisobutanol; 0.5% by weight of benzyl alcohol or 4 to 5% by weight of phenylethyl alcohol are additionally employed for preserving lipophilic ointments and creams.

Revendications

- 50 1. Utilisation de la vitamine E, combinée à une ou plusieurs substances favorisant la circulation du sang et/ ou à de la vitamine A, éventuellement une ou plusieurs substances choisies dans le groupe comprenant les vitamines de la série B, la vitamine C, des agents de conservation, des excipients et adjuvants usuels, pour la préparation d'un médicament pour le traitement externe des muqueuses des

55 yeux, du nez et de la région de la gorge et du pharynx lors d'allergies et de maladies dues à un refroidissement.
2. Utilisation selon la revendication 1, avec de la vitamine E sous forme liquide.

3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, avec de la vitamine E sous la forme de l'alpha-tocophérol libre.
4. Utilisation selon l'une ou plusieurs des revendications 1 à 3, avec de la vitamine E combinée à de l'héparine sodique comme substance favorisant la circulation du sang.
- 5 5. Utilisation selon l'une ou plusieurs des revendications 1 à 4, dans laquelle on utilise, en outre, un ou plusieurs additifs choisis dans le groupe comprenant le chlorhydrate de berbérine, la naphazoline ou ses sels, le dexpanthénol, le pantothénate de calcium, le D-pantothénate de sodium, la digitaline, l'esculine, l'iodure de sodium, l'iodure de rubidium, l'essence de fenouil, l'essence de rose et l'essence de mélisse.
- 10 6. Utilisation selon l'une ou plusieurs des revendications 1 à 5, dans laquelle le médicament se présente sous forme de crème, de gel, de pommade, de gouttes, de solution ou de spray.
- 15 7. Utilisation selon l'une ou plusieurs des revendications 1 à 6, dans laquelle on utilise, pour des pommades, un produit de base qui est composé de 70 à 30 % en poids d'eau, 30 à 5 % en poids de cétiol (oléate d'oléyle) et 30 à 2 % en poids d'alcool cétylstéarylique.
- 20 8. Utilisation selon l'une ou plusieurs des revendications 1 à 7, dans laquelle on utilise en outre, pour la conservation de crèmes ou pommades hydrophiles, 0,01 % en poids de chlorure de benzalkonium, 0,5 % en poids de trichloro-isobutanol, 0,002 à 0,01 % en poids de nitrate de phénylmercure, 0,002 à 0,01 % en poids de borate de phénylmercure ou 0,01 à 0,02% en poids de thiosalicylate d'éthylmercure sodique.
- 25 9. Utilisation selon l'une ou plusieurs des revendications 1 à 8, dans laquelle on utilise en outre, pour la conservation de crèmes ou pommades lipophiles, 0,5 % en poids de trichloro-isobutanol, 0,5 % en poids d'alcool benzylique ou 4 à 5 % en poids d'alcool phényléthylique.

30

35

40

45

50

55

Vitamin medicine for the treatment and protection of mucous membranes, and use of vitamin E for manufacturing the medicine.

Publication number: EP0163924

Publication date: 1985-12-11

Inventor: ISMAIL ROSHDY DR

Applicant: ROSHDY ISMAIL

Classification:


- international: **A61K9/00; A61K31/355; A61K9/00; A61K31/352;**
(IPC1-7): A61K31/355; A61K9/06

- European: A61K9/00M14; A61K9/00M16; A61K31/355

Application number: EP19850105171 19850427

Priority number(s): DE19843416209 19840502

Also published as:

 EP0163924 (B1)

Cited documents:

 GB1453239
 FR2420973

[Report a data error here](#)

Abstract of **EP0163924**

An agent for the treatment and for the protection of the mucous membranes of the eyes and of the nose and of the throat contains vitamin E, where appropriate combined with other vitamins and additives.

.....
Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



Description of EP0163924

Print

Copy

Contact Us

Close

Result Page

Notice: This translation is produced by an automated process; it is intended only to make the technical content of the original document sufficiently clear in the target language. This service is not a replacement for professional translation services. The esp@cenet® Terms and Conditions of use are also applicable to the use of the translation tool and the results derived therefrom.

Subject-matter of the present invention is an agent to the treatment and for the protection of the mucous membranes of the eyes as well as the nose and the neck and throat area under inset of Vitamin E.

Vitamin E is well-known as anti-oxide to and Schutzvitamin for Phosphorlipide of the cell membrane. It keeps the permeability and stability of the cell membrane upright; Lucy, Ann. N.Y. Academy OF Science 203 1972, S. 4. It is further well-known that Vitamin E possesses a diaphragm-sealing effect; F. Central brook and G. Bodechtel, resident of Munich medicinal weekly revue 110 (1968) 36: 1988-1993. With Erythrocyten, the simplest cells of the human body it was stated that Vitamin E represents a protective effect for the cell membrane. In bioassays and with the humans it was proven that anemia is the first sign of Vitamin E mangle.

With gift of high Vitamin E sockets the haemolysis of the Erythrocyten normalizes itself; see. William J. Darbey Vitamin Horm, 26 (50) S. 685-704 (1968) and Phelps DL Pediatrics 63 (6) S. 933-935 (1979). From these literature places it follows that with oral administration from 200 to 800 mg Vitamin E at patients for one period of 1 to 4 is significant improved days, their haemolysis of the Erythrocyten compared with patients with Vitamin E mangle.

Vitamin E was further used for the treatment of the Sichelzellenanämie in one period of 6 to 35 weeks; see. Natt CL. To. J. clin. 33, S. 968-971 (1980); Natt CL. To. J. clin. nutr. 32, S. 1359-1362 (1979); Gawlik G.M. Fed. Proc. 35 (3), S. 252 (1976) and Gorash L. Bieri J.G. et al. univ. Conn. Farmington, GT.

Further it is well-known that 750 mg Vitamin E were used daily in one period from 3 to 6 months successfully with Thalassämie patients, whereby a normalization of the haemolysis of the Erythrocyten was observed; see. Kahane I. ISR. J. med. 12 (1), S. 11-15 < RTI ID=2.1> (1976). < /RTI>

Successfully Vitamin E was used further with patients with acute hepatitis and alcoholic hepatitis, which have a mangle at Vitamin E in the serum; see. Yoshiakawa T. Takemura S. Kato H. et al. Japan J.

Gastrovent, < RTI ID=2.2> 74/7, < /RTI> S. 732-739 (1977). Finally Vitamin E was < with patients with; RTI ID=2.3> Eisenmangelanämie< /RTI> begun and an improvement caused and/or during one period of 4 to 8 weeks. Normalization of the Lipidmetabolismus in the marrow; see. Takoshi Itaga, cent ral Clinical Laboratory Nagasaki University OF Medicine, Japan.

furthermore in the German patent applications P 34 20 738, P 34 05 928, P 34 05 239, P 34 07 025, P 34 08 260, P 34 16 162, P 34 32 881, P 34 05 240, P 34 02 930, P 34 07 024, P 34 07 026, P 34 15 250, P 34 27 193 the inset is suggested by Vitamin E to the treatment of the Venen, the Analbereichs and by rheumatism illnesses.

It is further well-known that cholesterol in human and animal skin by ultra-violet light to Cholesterin alpha oxide, one than cancer excitors admitted, one converts to material. Attempts with mice showed that with administration of Vitamin E and C as well as two further Antioxidantien do not form an Cholesterin alpha oxide (Pharm. Indu. 36, No. 3 < RTI ID=2.4> < 1974) < /RTI> Anschel, the USA).

Subject-matter of the German patent application P 35 07 791,3 are < RTI ID=3.1> Vitaminen< /RTI> as well as combinations of Vitamin E with other active substances, which are suitable as agents, in particular for the treatment of Ekzemen, skin lichen, skin inflammations, itching, allergies, formation of wrinkles, pigmentations of the skin and the hair loss as well as wounds. In addition these agents can be used as protection against ultraviolet light and to the promoting of the hair stature. Furthermore these mediums are as skin protective agents with irradiations, e.g. suitably by cancer patients.

From the FR-OS 2,420,973 a Vitamin E haltiges agent is well-known that on illnesses of the peripheral vessels, the brain, the neck, nose, ear range and the eyes one uses. This composition is given however only oral one or parenterally in the form of tablets, capsules and injection solutions. Further it is given in the form of suppositories.

From W 083/01998 a pharmaceutical active substance combination is well-known, which contains Vitamin A, Vitamin E, almond oil, Sesamöl and olive oil. The disadvantage of a such composition is in the fact that Vitamin E is taken up badly by the skin. In addition Vitamin E with security does not have effect, since it is only added in low concentrations.

In addition Vitamin E can protect the cell membrane against oxidations and the permeability as well as stability of the cell membrane maintained (Luxy annals N.Y., Academy OF Science 203, S. 4 (1972)). In addition diaphragm-sealing properties Vitamin of the E could be proven (F. Central brook and G. Bodechtel, Munich medicinal weekly revue 110 (1968), 36: < RTI ID=4.1> 1988-1993). < /RTI>

It is further well-known that Vitamin E is suitable as Antioxidant for Vitamin A in particular. Vitamin A for his part is a good protective agent, in order to protect the mucous membrane against Verhornung. In addition it can serve as infection protection. Vitamin A mangle causes among other things Nachtblindheit (Hemeralopie) as well as increased < RTI ID=4.2> Blendempfindlichkeit< /RTI> the eye. Consequently Vitamin A haltige agents were developed to the treatment of the eyes. The disadvantage of these drugs is that Vitamin A quick oxidized is lowered will and thus its effect.

From the newer literature it follows that the two Vitamine A and E step to each other into reciprocal effect.

In < RTI ID=4.3> B< /RTI> Helwig, modern trend medicament, 5. Rest S. 1446 to 1447 (1980) are implemented that the damage mechanism Vitamin of the E is only partially clarified. In particular for it Vitamin E into the conversion and the biosynthesis of carbohydrates reaches, < RTI ID=4.4> Proteins, < /RTI> Creatine and nucleic acids. The acceleration of the fabric cleaning and/or. - decontamination by

high Vitamin E sockets was observed likewise. Certain Vitamin E concentrations and combinations of Vitamin E with other active substances were not examined however.

Apart from the protection from oxidizing of A combinations of the Vitamine A and E the further advantages exhibit Vitamin that Vitamin A in presence of Vitamin E is better stored and the Vitamin A Serumspiegel in presence of Vitamin E is normalized. Animals with Vitamin E mangle have a low serum mirror at Vitamin A, which remains low also with addition by high Vitamin A sockets. After the addition of Vitamin E nor the serum mirror at Vitamin A malisiert itself however again (see. for this Vitamin E as A useful therapeutic agent, Ayres S. Jr., Mihan R., J. To. Acad. Dermatol.

7, (4) 521-5, (1982); Ayres S. Jr., Phrynoderma: Suggested Vitamin A and E Therapy (type character), Int. J.

Dermatol. 22, (9) 548-9, (1983); Ayres S. Jr., Mihan R., Synergism OF Vitamin A and E into achne vulgaris (type character), Int. J. Dermatol. 20, (9) 616, (1981); Ayres S. Jr., Darriers Disease: Update on to effective new therapy (type character), Arch. Dermatol., 119 (9) 710 (1983); Ayres S. Jr., Pittyriasis titles pilaris control LED by synergism OF Vitamin A and E (type character), J. To. Acad.

Dermatol. 5, (3) 350-1 (1981); Ames SR., Factors affecting absorption, transport and STORAGE OF Vitamin A to. J. Clin. Nutr. 22, 934 (1969).

Task of the present invention is it now to make an agent available to the outward treatment and to the protection of the mucous membranes of the eyes as well as the nose and the neck and throat area.

This task is solved by the fact that the agent according to invention Vitamin E if necessary contains usual Trägerund auxiliary materials, blood circulation-promoting and container-extending compositions, preservatives as well as further medicaments suitable for the treatment in combination with Vitamin A, Vitaminen of the B-row.

Vitamin E works in this new combination transdermal and penetrates by the eye into the eye inside. Therefore the composition is suitable for the treatment of the internal parts of the eye. For this count in particular the lens, retina, glass body, cornea and binding skin. Erfin < RTI ID=6.1> dungsgemäflen< /RTI> Combinations can be likewise used for the treatment of the nose mucous membrane, the neck and throat area as well as the ears. Here the new compositions according to invention exhibit synergistic properties.

The agents according to invention can be given in the form of cream, gel, ointment or drop. For the treatment of the nose mucous membrane the combinations according to invention can be used also in the form of spray.

These serve in particular the treatment of hay cold and other allergies, cold diseases as well as cold. Here a combination of ME is < RTI ID=6.2> tazolinhydrochlorid, < /RTI> e.g. Oxymethazolinhydrochlorid and Xylometazolinhydrochlorid with Vitamin E, prefer.

By the additive of Vitamin E side effects of these materials are decreased. These combinations according to invention are suitable also for the treatment of inflammations of the mouth, the neck, the tympanic cavity and the throat area as well as inflammations of the vocal cords.

As solvents are alcohols, e.g. Ethanol, isopropanol and Propandiol as well as their mixtures suitably.

ether, < RTI ID=6.3> e.g. < /RTI> Dimethylisorbit, Hydroxypropylmethylcellulose or their mixtures are possible likewise. Furthermore esters of aliphatic acids can be used.

In principle the commercial ointment bases can be used for the preparation by ointments. The ointments according to invention preferably contain as basis: 70 to 30 < RTI ID=6.4> Gew. - < %; /RTI> preferably 60 to 40 Gew. - % water, 30 to 5 Gew. - < %, preferably 25 to 7; RTI ID=6.5> Gew. - %< /RTI> Cetiol, 30 to 2 Gew. - < %, preferably 25 to 2; RTI ID=6.6> Gew. - %< /RTI> Cetyl Stearylalkohol or other aliphatic alcohols.

One can use different emulsifying alcohols in place of Cetyl Stearylalkohol completely or partly also, e.g. aliphatic alcohols, Wollwachsalkohol, diols, Stearinol or Monoglyceride with aliphatic acids third. In order to make the ointment brushable, one can add paraffin or vaseline. Also Cetiol can be replaced by other emulsifying agents totally or partly. Here for example Tween 20 or Tween 80 is applicable. A particularly preferred combination as basis for the Vitamin E haltige ointments or creams consists of: 30 to 20 < RTI ID=7.1> Gew. - %< /RTI> Cetyl Stearylalkohol, 20 to 10 Gew. - < % Cetiol, 60 to 40; RTI ID=7.2> Gew. - %< /RTI> Water.

Into the ointments according to invention a water/a liquid emulsifying agent is trained. Due to the hydrophilic character it to an even distribution and adhesion on the cornea/callosity of the eye (cornea) come. The water/liquid emulsions is exceeded concerning the adhesive strength still by the liquid ones/water emulsions. As liquid/water emulsifying agents can be used among other things Lanette N and Cetiol. Liquid/water cream is needed for eye ointments with special depth effect; because they make the penetration of Vitamin for E as well as the possibly further added medicaments possible by the cornea/callosity of the eye through into the eye inside. To far improved medicament delivery with good depth effect can be reached with additional use of usual mucous membrane albums and Polyethylenglycolsalben.

For the manufacturing of the ointments it is of advantage to work aseptisch i.e. the ointment basis, Arz < RTI ID=8.1> neimittel, < /RTI> Implements and other used vessels must be sterilized. In addition it is advisable to add to the compositions according to invention of preservatives. For this usually for eye ointments and eye drops used materials are applicable.

For the preservation of hydrophilic eye ointments and hydrophilic creams among other things the following materials can be used: Benzalkoniumchlorid 0.01 Gew. - %, Trichlorisobutanol 0.5 Gew. - < %; RTI ID=8.2> Phenylquecksilbernitrat< /RTI> 0,002 to 0.01 Gew. - %, Phenylquecksilberborat 0.002 to 0.01 Gew. - < %; RTI ID=8.3> Sodium Ethylquecksilberthiosalicylat< /RTI> 0,01 to < RTI ID=8.4> 0.02 Gew. - %< /RTI> For the preservation of lipophilic ointments and lipophilic creams the following materials are preferred: Trichlorisobutanol 0.5 Gew. - %, benzyl alcohol 0.5 Gew. - < % or phenylethyl alcohol 4 to 5; RTI ID=8.5> Gew. - %.< /RTI>

The Vitamin E can be present in liquid or solid form, preferably in liquid form. As Vitamin E preferably free alpha tocopherol becomes, e.g. D, L-alpha-tocopherol or D-alpha-tocopherol, D-alpha-tocopherol-concentrate, use, since the anti-oxidative effect of these Vitamin E forms is substantially higher than other Vitamin E derivatives or ester.

As Vitamin A know Vitamin A Palmitat, Vitamin A acetate, further esters Vitamin of A as well as other Vitamin A-derivatives to be used.

As further additives ascorbic acid as well as the Vitamine of the B-row come, e.g. Thiaminhydrochlorid, Riboflavin-5-Phosphorsäureester, cyanocobalamin, in consideration. Beside it medicaments can how Berberin hydrochloride, Naphazolin and their salts are added. Further useful additives are Dexpanthenol, Calciumpantothentat, sodium D Pantothentat, Digitalis, Aesculin, sodium iodide, Rubidiumiodid, Calciumiodid as well as different natural substances. Among the latters rank Fenchelöl, rose oil and Melissenöl. By these materials leave themselves < RTI ID=9.1> Heilungsprozess< /RTI> accelerate and the properties of the combination according to invention improve. Further blood circulation

means can be added. Here are applicable above all heparin sodium and its derivatives as well as strike-attractive agents, like Menthol, Pfefferminzöl, oleum eukalypti, oleum calendulae, Latschenkiefernöl, Extr. Hypocastani, Tinct.

camphorae, Arnicaextrakt, oleum camomille and alcohols.

In order to loosen the oil-soluble Vitamine E and A in 0,9% sodium chlorid solution, is of advantage it to use a solution mediator. With increased content of Vitamin E and A must be increased also according to the solution mediator content, so that the stability of the solution is ensured. As solution mediators e.g. are. Hydroxypropylmethylcellulose and Methocel suitably. For the drops according to invention also vegetable oils Olum Olivarum, oil Ricini, Lebertran as well as their derivatives or mixtures the same can be used. For the drops likewise trade the usual preservatives are applicable. For the preparation of drops must be worked likewise aseptisch.

In the following examples the according to invention are < RTI ID=10.1> Mittel< /RTI> to the treatment and for the protection of the mucous membranes of the eyes as well as the nose, the neck and throat area more near describes:

Example 1 ointment out: D-alpha-tocopherol-concentrate 0.35 g Lanette N 3.00 g < RTI ID=10.2> Paraffinsubliquidum< /RTI> 3.00 g Cetiol 1.00 g Aqua dest. 20.00 g

Example 2 ointment out: D, L-alpha-tocopherol 0.50 g retinol Palmitat < RTI ID=10.3> 5.000< /RTI> I.E.

Lanette N 4.00 g Paraffinsubliquidum 3.00 g Cetiol 2.00 g < RTI ID=10.4> Aqua< /RTI> dest. 20.00 g

Example 3 ointment out: D-alpha-tocopherol-concentrate 1.00 g Olum < RTI ID=10.5> Olivarum< /RTI> 9.00 g alcohol cetylicus 1.00 g Cetiol 1.00 g Ungt. Cetyl. PH. < RTI ID=10.6> Helv.< /RTI> v. 20.00 g

Example 4 ointment out: Retinol Palmitat 100,000 I.E.

D-alpha-tocopherol-concentrate 250 mg Thiaminchloridhydrochlorid 5 g calcium pantothenat 75 mg Cetiol < RTI ID=11.1> 2g< /RTI> Cetyl Stearylalkohol < RTI ID=11.2> 2g< /RTI> Aqua conservata 10.0 g

Example 5 ointment out: Ascorbic acid 50 mg D, L-alpha-tocopherol 50 mg Retinolacetat 2,500 I.E.

Cetyl Stearylalkohol 3 g Cetiol 1g Aqua conservata 10.0 g

Example 6 ointment out: Retinolacetat 100,000 I.E.

D, L-alpha-tocopherol 100 mg Paraffinsubliquidum 3 g Alkoholum Lanae < RTI ID=11.3> 2g< /RTI> Vaselinum album 10.0 g

Example 7 ointment out: D, L-alpha-tocopherol 10 mg Ergocalciferol retinolPalmitat 500 < RTI ID=11.4> 1. E.< /RTI>

< RTI ID=12.1> Ungt< /RTI> Alkoholum Lanae 10.0 g

Example 8 ointment out: Dexpanthenol 500 mg D-alpha-tocopherol-concentrate 200 mg retinol Palmitat 5,000 I.E.

Paraffinsubliquidum 2 g Alkoholum Lanae < RTI ID=12.2> 3g< /RTI> Vaselinum album 10.0 g

Example 9 drops out: Retinol Palmitat 10,000 I.E.

D-alpha-tocopherol-concentrate 50 mg Hydroxypropylmethylcellulose 3 g preservative: Benzalkoniumchlorid 0.1 mg < RTI ID=12.3> 0,9% < /RTI> NaCl solution 10.0 g < RTI ID=12.4> B e i s p i e 1< /RTI> 10 drops out: Retinol Palmitat 100,000 I.E.

D, L-alpha-tocopherol 150 mg < RTI ID=12.5> Cetalkoniumchlorid< /RTI> 0.1 mg vegetable one oil 10.0 g < RTI ID=12.6> B e i s p i e 1< /RTI> 11 drop out: Retinol Palmitat 10,000 I.E.

Berberin HCl 2.5 mg Tetrazolin HCl 2.5 g Hydroxypropylmethylcellulose 3 g D-alpha-tocopherol-concentrate 35 mg 0.9% NaCl solution 10.0 g < RTI ID=13.1> B e i s p i e 1 12< /RTI> Drop out: Retinolacetat 10,000 I.E.

Actinoquinolnatrium 50 mg D, L-alpha-tocopherol 25 mg Naphazolinnitrat 0.75 mg Hydroxypropylmethylcellulose 3 g 0.9% NaCl solution 10.0 g < RTI ID=13.2> B e i s p i e 1< /RTI> 13 D-alpha-tocopherol-concentrate 100 mg Hydroxypropylmethylcellulose (Methocel) 4 g Phenylmercuriborat 0.2 mg 0.9% NaCl solution 10.0 g < RTI ID=13.3> B e i s p i e 1< /RTI> 14 D, L-alpha-tocopherol 75 mg Methocel 3.5 g Chlorbutanolconservans 0.1 mg 0.9% NaCl solution 10.0 g

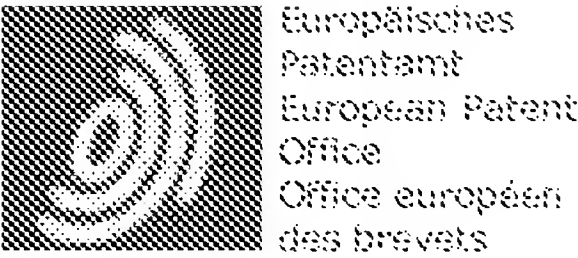
B e i s p i e 1 15 example in accordance with example 1 however with 10.000 I.E. Heparin sodium additionally < RTI ID=14.1> B e i s p i e 1 16< /RTI> Example in accordance with example 2 however with 13.000 I.E. Heparin sodium

B e i s p i e 1 17 example in accordance with example 4 however < RTI ID=14.2> with 6.000< /RTI> I.E.Heparin sodium < RTI ID=14.3> B

e i s p i e 1 18< /RTI> Example in accordance with examples 15, 16 and 17 however with D-alpha-Tocopherolacetat in place of D-alpha-tocopherol-concentrate < RTI ID=14.4> B e i s p i e 1 19< /RTI> Example in accordance with example 9 however with 6.000 I.E. Heparin sodium < RTI ID=14.5> B e i s p i e 1< /RTI> 20 D-alpha-tocopherol-concentrate 35 mg retinol Palmitat 5,000 I.E.

Heparin sodium 5,000 I.E.

Hydroxymethylcellulose 3.0 g < RTI ID=14.6> 0,98< /RTI> Sodium chloride 10.0 g < RTI ID=14.7> B e i s p i e 1< /RTI> 21 example in accordance with example 13 however with 6.500 I.E. Heparin sodium < RTI ID=15.1> B e i s p i e 1< /RTI> 22 example in accordance with example 21 however D-alpha-Tocopherolacetat in place of the concentrate to use < RTI ID=15.2> B e i s p i e 1< /RTI> 23 example in accordance with example 22 however D to use L-alpha-Tocopherolacetat in place of D-alpha-Tocopherolacetat.



Claims of EP0163924

[Print](#)

[Copy](#)

[Contact Us](#)

[Close](#)

Result Page

Notice: This translation is produced by an automated process; it is intended only to make the technical content of the original document sufficiently clear in the target language. This service is not a replacement for professional translation services. The esp@cenet® Terms and Conditions of use are also applicable to the use of the translation tool and the results derived therefrom.

Claims

1. Composition to the treatment and for the protection of the Schleim of skins of the eyes as well as the nose and the neck and Throat area, characterised in that it Vita min E if necessary in combination with Vitamin A, Vitaminen of the B-row, usual carrier and auxiliary materials, blood circulation-promoting and < RTI ID=16.1> gefäBerwei < /RTI> ternden compositions, preservatives as well as wei teren for the treatment suitable medicaments contains.
2. Means according to claim 1, thus identified-draw that the Vitamin E in liquid or solid form, before zugsweise in liquid form is present.
3. Composition after one of the claims 1 or 2, characterised in that the Vitamin E as free aluminium pha tocopherol is present.
4. Composition after one of the claims 1 to 3, characterised in that it Vitamin A as Vitamin A Palmitat, Vitamin A acetate, further ester of the Vitamin A or other Vitamin A derivatives contains.
5. Means after one of the claims 1 to 4, characterised in that the blood circulation-promoting and container-extending agents heparin sodium and its derivatives are.
6. Means after one of the claims 1 to 5, characterised in that it in the form of ointment, cream, Gel or drop is present.
7. Composition after one of the claims 1 to 5, characterised in that one Vitamin E in a Sal bengrundlage begins, out 70 to 30 < RTI ID=17.1> Gew. - < %; /RTI> preferably 60 to 40 Gew. - % Water, 30 to 5 Gew. - %, preferably 25 to 7 Gew. - % Ce tiol (oleyl oleate), 30 to 2 Gew. - %, preferably 25 to 2 Gew. - % Ce tyl Stearylalkohol or other suitable alipha tables alcohols exists.
8. Means after one of the claims 1 to 7, characterised in that it for preservation hydraulic of philer creams and ointments 0.01 Gew. - % Benzalkonium chloride, 0.5 Gew. - % Trichlorisobutanol, 0,002 to 0.01 Gew. - % Phenylquecksilberniträt, 0,002 to 0.01 Gew. - % Phenylquecksilberborat or 0,01 to 0.02 Gew. - % sodium Ethylquecksilberthio salicylat contains.
9. Means after one of the claims 1 to 7, characterised in that it for preservation lipo philer ointments and creams 0.5 Gew. - % Trichlorisobutanol, 0.5 Gew. - % benzyl alcohol or 4 to 5 Gew. - % phenylethyl alcohol contains.
10. Means after one of the claims 1 to 9, characterised in that it Berberin hydrochloride, well phazolin or its salts, Dexpanthenol, calcium pantothenat, well-D-Pantothenat, Digitalis, Aescu lin, sodium iodide, Rubidiumiodid, Calciumiodid, Fenchelöl, rose oil or Melissenöl as additives contain.
11. As well as use of Vitamin E if necessary in combination nation with Vitamin A, Vitaminen of the B-row, practice lichen carrier and auxiliary materials, durchblutungsför dernden and container-extending compositions, conserve ungsstoffen further suitable medicine with teln to the making from compositions to the treatment and for the protection of the mucous membranes of the eyes as well as the nose and the neck and throat area.